

(12) NACH DEM VEREINBAR ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Juni 2002 (13.06.2002)

PCT

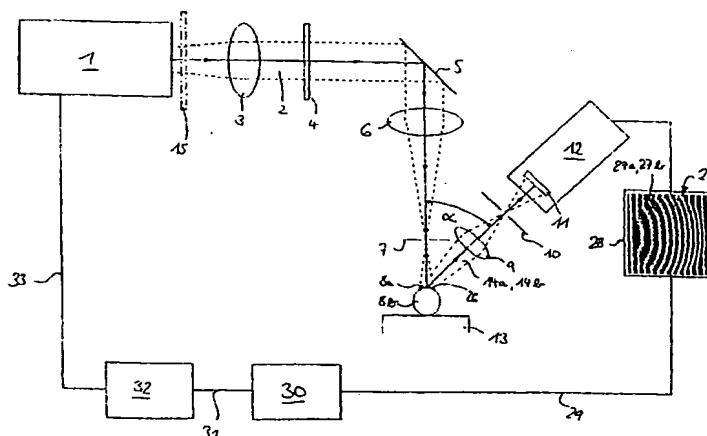
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/45578 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61B 3/107 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BIOSHAPE AG [DE/DE]; Fregestrasse 67, 12159
Berlin (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14501 (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHRÜNDER,
Stephan [DE/DE]; Flemmingstrasse 14a, 12163 Berlin
(DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
10. Dezember 2001 (10.12.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Anwalt: SCHLIEF, Thomas; Friedrich-Ebert-Strasse 84,
85055 Ingolstadt (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
- (30) Angaben zur Priorität:
100 61 326.8 8. Dezember 2000 (08.12.2000) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR DETERMINING THE TOPOLOGY OF BIOLOGICAL TISSUE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNGEN ZUR TOPOLOGIEERMITTLUNG VON BIOLOGISCHEM GE-
WEBE



(57) Abstract: The invention relates to a method for determining the surface shape of biological tissue, characterized by irradiating the tissue (8a) with an irradiation pattern (26) produced by an excitation radiation (2). Said excitation radiation (2) comprises light of the wavelength ranges of the ultraviolet and/or infrared part of the spectrum. The scattered radiation pattern (27a) emitted by the irradiated tissue zones is detected at least in the wavelength ranges of the ultraviolet and/or infrared part of the spectrum and is evaluated to calculate the surface shape of the biological tissue (8a). The invention further relates to a method according to which a layer that contains molecules that can be induced to fluoresce and that adapts itself to the surface of the tissue is applied to the tissue (8a) and the layer (40) is irradiated with an irradiation pattern (26) produced by an excitation radiation (2). The fluorescence pattern emitted by the irradiated layer ranges (8a) is detected and evaluated to calculate the surface shape of the tissue (8a). The invention further relates to corresponding devices.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der Oberflächenform von biologischem Gewebe, bei dem das Gewebe (8a) mit einem mit Hilfe einer Anregungsstrahlung (2) erzeugten Bestrahlungsmuster (26) bestrahlt wird, wobei die Anregungsstrahlung (2) Licht der Wellenlängenbereiche des ultravioletten und/oder infraroten Teils

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY



GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

des Spektrums enthält, und bei dem das von den bestrahlten Gewebereichen emittierte Streustrahlungsmuster (27a) zumindest in Wellenlängenbereichen des ultravioletten und/oder infraroten Teils des Spektrums detektiert und zur Berechnung der Oberflächenform des biologischen Gewebes (3a) ausgewertet wird. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren, bei dem eine sich der Oberfläche des Gewebes anpassende Schicht, die zur Fluoreszenz anregbare Moleküle enthält, auf das Gewebe (8a) aufgebracht wird und die Schicht (40) mit einem mit Hilfe einer Anregungsstrahlung (2) erzeugten Bestrahlungsmuster (26) bestrahlt und das von den bestrahlten Schichtbereichen (8a) emittierte Fluoreszenzmuster detektiert und zur Berechnung der Oberflächenform des Gewebes (8a) ausgewertet wird. Die Erfindung umfaßt gleichfalls entsprechende Vorrichtungen.

5

Verfahren und Vorrichtungen
zur Topologieermittlung von biologischem Gewebe

10

Die Erfindung betrifft Verfahren und Vorrichtungen zur Topologieermittlung von biologischem Gewebe.

- Um beispielsweise zu exakten medizinischen Diagnosen zu gelangen, Operationen präzise durchführen zu können oder auch zur Anfertigung von körperangepaßten Kleidungsstücken, ist es notwendig, die Oberflächenform des betreffenden biologischen Gewebes genau zu kennen. Es sind hierzu optische Verfahren bekannt, bei denen beispielsweise sichtbares Licht auf Hautbereiche des menschlichen Körpers - wie die weibliche Brust oder Fußbereiche - gerichtet, die gestreute Strahlung detektiert und zur Berechnung der Topometrie der entsprechenden Formen ausgewertet wird. Auf diese Weise können beispielsweise diesen Körperteilen entsprechend angepaßte Kleidungsstücke hergestellt werden.
- Bei der Oberflächenvermessung der Hornhaut des menschlichen Auges werden andere bekannte Verfahren eingesetzt, da die Hornhaut transparent ist und sichtbares Licht nicht in nennenswertem Maße rückstreuen würde. Mit ihrer Brechkraft von über 40 Dioptrien ist die Hornhaut ein maßgeblicher Faktor für die Brechung des in das Auge einfallenden Lichtes. Die Brechkraft der Hornhaut hängt hierbei vorrangig von der Form der Hornhautoberfläche und insbesondere ihrer Krümmung ab. In letzter Zeit sind Verfahren entwickelt worden, bei denen mittels eines Lasers Gewebe der Hornhaut abgetragen wird (sog. Laserablation), um Fehlsichtigkeiten durch Änderungen der

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Brechkraft der Hornhaut zu korrigieren. Der Eingriff erfolgt zumeist ambulant. Die Patienten erlangen je nach Verfahren bereits nach einem Tag (bei dem sog. Laser-in-situ-keratomileusis-Verfahren, abgekürzt LASIK) bzw. 1-2 Wochen (bei dem sog. photorefractive-keratectomy-Verfahren, abgekürzt PRK) ein gutes Sehvermögen ohne Sehhilfe. Da - beispielsweise mittels eines Lasers - nur wenige zehn Mikrometer der Hornhaut abgetragen werden müssen, ist eine exakte Vermessung der Oberfläche unabdingbar. Diese wird derzeit vor und mehrere Tage nach der Fehlsichtigkeitskorrektur mit Hilfe optischer Verfahren ermittelt.

Ein bekanntes Verfahren zur Vermessung der Hornhautoberfläche ist das sogenannte Slit-Scan-Verfahren, bei dem ein Lichtstrahl sichtbaren Lichtes in Form eines geraden schmalen Schlitzes nacheinander (abtastend) auf jeweils benachbarte Bereiche der Hornhaut projiziert wird, bis der gesamte interessierende Hornhautabschnitt abgetastet ist. Der Lichtstrahl teilt sich an der Hornhautoberfläche in einen reflektierten und einen gebrochenen Strahl auf. Der letztere durchdringt die Oberfläche und wird an internen Streuzentren volumengestreut, d.h. omnidirektional. Die deutlichsten Signale rühren von Streuzentren nahe der Hornhautoberfläche her. Daher ist es möglich, Oberflächenpunkte unabhängig voneinander mittels dem bekannten sog. direkten Triangulationsverfahren zu berechnen. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß nahezu keine Streuung am Tränenfilm vor der Hornhaut auftritt, so daß die von den Streuzentren herrührenden Signale nicht durch den Tränenfilm beeinflusst werden. Der Nachteil bei diesem bekannten Verfahren besteht in der langen Meßzeit, die durch den Abtastprozess bedingt ist. Spontane Augenbewegungen während dieser Zeit führen zur Unbrauchbarkeit der Messung. Zudem muß die Intensität des auf die Hornhaut zu richtenden Schlitzes relativ hoch sein, da die Intensität des gestreuten, überwiegend blauen Lichtes vergleichsweise niedrig ist. Daher ist dieses bekannte Verfahren für den Patienten nicht relativ unangenehm.

Ein schon lange bekanntes und überwiegend eingesetztes Verfahren zur Vermessung der Hornhautoberflächenform verwendet sogenannte Keratometer, bei denen konzentrischen Ringe, die sogenannten Placido-Ringe, auf den Tränenfilm vor der Hornhaut projiziert werden und die reflektierten Signale mit einer Kamera detektiert und ausgewertet werden. Hierzu wird zwischen dem Auge und der Beleuchtungseinrichtung eine Scheibe mit kreisförmigen, zueinander konzentrischen Schlitzen angeordnet, in deren Zentrum eine Kamera plazierte ist. Aufgrund der Krümmung der Hornhaut ist das von der Kamera detektierte reflektierte Ringmuster verzerrt. Um aus diesen Reflexionssignalen eine Bestimmung der Krümmung zu erhalten, müssen die Verzerrungen der Ringe mit einer bekannten Form verglichen werden, die üblicherweise als eine Kugel mit einem Radius von 7,8 mm gewählt ist. Am Beginn der Vermessung wird zunächst ein Fadenkreuz in das Zentrum der Hornhaut plazierte, um dann meist 20 Ringe auf die Augenoberfläche zu projizieren. Anschließend werden 180 Meridiane im 1°-Abstand um den manuell festgelegten Mittelpunkt der Hornhaut gelegt. Eine Computersoftware versucht dann, die Vorder- und Hinterflanke der reflektierten Kreise zu ermitteln, so daß zwei Schnittpunkte pro Ring pro Meridian erhalten werden. Somit ergeben sich insgesamt ungefähr 7.200 Datenpunkte (180 Meridiane x 20 Ringe x 2 Schnittpunkte), aus denen dann die Krümmung der Hornhaut berechnet werden kann. Nachteilig bei diesem bekannten Verfahren ist, daß aufgrund der Aufstellung der Kamera im Mittelpunkt der Ringanordnung auf einer Fläche mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 mm im Zentrum der Hornhaut keine Daten aufgenommen werden können, wobei gerade solche Daten besonders wichtig wären. Desweiteren ist die manuelle Platzierung des Fadenkreuzes im Zentrum der Hornhaut anfällig für individuelle Fehler, da gerade in diesem Bereich der zentralen Hornhaut aufgrund der Anordnung der Kamera eine verlässliche Kontrolle nicht möglich ist. Auch birgt die Annahme einer idealen kugelförmigen Hornhautoberfläche Gefahrenquellen, da stärker als übliche Abweichungen von diesem Standardauge nicht selten sind. Auch ist die Gesamtzahl von 7.200 Datenpunkten relativ gering, zumal der Abstand der Datenpunkte mit zunehmender Entfernung vom Mittelpunkt

der Hornhaut abnimmt, so daß gerade an den Randbereichen der Hornhaut eine nur mangelhafte Oberflächenermittlung möglich ist. Nicht zuletzt werden mittels des Placido-Verfahrens lediglich Abweichungen von der angenommenen Steigung der idealen Kugeloberfläche entlang jedes gemessenen Meridians ermittelt, so daß aus diesen Steigungspunkten die Höhe der Hornhaut an jedem dieser Meßpunkte in einem weiteren Schritt ausgerechnet werden muß.

- Weiterhin ist das sogenannte Fourier-Profilometrie-Verfahren bekannt, bei dem zwei identische Sinuswellenmuster auf die Oberfläche des Auges projiziert werden. Hierbei wird gefiltertes blaues Licht zur Projektion benutzt, welches eine dem Tränenfilm hinzugefügte Flüssigkeit fluoreszieren läßt. Das Wellenmuster des Fluoreszenzlichts wird anschließend von einer CCD-Kamera aufgenommen und mittels einer zweidimensionalen Fourier-Transformations-Analyse die Phasenverschiebung errechnet, die direkt mit der Hornhauttopologie in Beziehung steht. Nachteilig bei diesem bekannten Verfahren ist, daß die Daten nicht genauer als die Dicke des Tränenfilms sein können (ca. 50 - 200 μm), die zudem je nach Tageszeit verschieden ist.
- Es ist weiterhin das sogenannte Streifen-Projektions-Verfahren bekannt, welches überwiegend in der Industrie eingesetzt wird, um Oberflächen von Metallen und anderen Materialien zu vermessen. Dieses bekannte Verfahren hat den Vorteil, daß es berührungslos und schnell durchgeführt werden kann, da nur eine einzige Aufnahme notwendig ist. Bei diesem Verfahren wird ein geeignetes Streifenmuster, welches beispielsweise interferometrisch oder durch die Abbildung einer geeigneten Struktur erzeugt werden kann, auf die zu vermessende Oberfläche projiziert und anschließend das von der Oberfläche diffus gestreute Licht detektiert. Wird dieses Verfahren zur Vermessung einer Augenhornhaut eingesetzt, ist das detektierte Streifenmuster aufgrund der Erhebungen der Hornhaut verzerrt. Eine weitere Verzerrung entsteht dadurch, daß die Detektionskamera nicht im Strahlengang des Bestrahlungsmusters liegt, sondern winklig zur Projektions- bzw. Bestrahlungs-

richtung angeordnet ist. Mittels Fourier-Transformationen, die mittlerweile mit modernen Rechnern innerhalb kürzester Zeit ausgeführt werden können, lassen sich aus den verzerrten Streifenmustern die Oberflächenformen bestimmen.

5

Allerdings können bei diesem bekannten Verfahren Phasenmeßfehler auftreten, wenn der Kontrast des detektierten Streifenmusters verhältnismäßig schwach ist. Um dies zu umgehen, wird bei bekannten Modifikationen des beschriebenen Verfahrens entweder das zu vermessende Objekt mit einer kontrasterhöhenden, stark streuenden Schicht bedampft oder ein Fluoreszenz-Farbstoff vor die zu vermessende Oberfläche aufgebracht. In Applied Optics 34, 3644 ff., 1995 ist vorgeschlagen worden, einen solchen Fluoreszenz-Farbstoff zum Tränenfilm hinzugeben, damit nach Bestrahlung des Tränenfilms mit blauem Licht dieser aufgrund der Fluoreszenzanregung grünes Licht emittiert, welches dann detektiert und ausgewertet werden kann. Ein ähnliches Verfahren ist in der US 5,406,342 beschrieben, bei dem zwei Teilmuster aus verschiedenen Richtungen auf einen mit Fluoreszenz-Farbstoff angereicherten Tränenfilm projiziert werden, um anschließend nacheinander zwei emittierte Halbbilder mit einer Kamera aufzunehmen. Aufgrund der Projektion aus verschiedenen Richtungen kann der direkte Reflex des Bestrahlungsbündels herausgerechnet werden.

Die beschriebenen Verfahren zur Bestimmung der Hornhauttopologie werden nur bei vor der Hornhaut vorhandenem Tränenfilm eingesetzt. Wenn die Hornhautvermessung indirekt über Messung des Flächenverlaufes des Tränenfilmes vorgenommen wird, treten jedoch Meßfehler dadurch auf, daß die Dicke des Tränenfilms zeitlich und lokal schwankt. Weiterhin verteilt sich ein zugesetztes fluoreszierendes Medium über die gesamte Tränenfilmdicke, so daß die Meßgenauigkeit nicht höher als die Filmdicke, d.h. bis zu 200 µm, sein kann. Ebenfalls ist die Epithelschicht der Hornhaut bei der Anwendung der beschriebenen bekannten Verfahren stets vorhanden, die jedoch zwangsläufig als äußerste Schicht der Hornhaut bei der Laserabtragung

entfernt werden. Wenn eine fluoreszierende Flüssigkeit bei entfernter Epithelschicht eingesetzt werden würde, würde die Flüssigkeit in die Hornhaut eindringen und diese aufquellen lassen und dadurch zudem die Tiefenaufklärung vermindern.

5

Es sind weiterhin Verfahren bekannt, bei denen eine dünne, diffus reflektierende Abdeckung auf die Hornhaut aufgebracht und ein Bestrahlungsmuster auf die Abdeckung projiziert wird. Die US 5,507,740 beschreibt beispielsweise ein Verfahren, bei dem das auf die Abdeckung projizierte Muster aus konzentrischen Kreisen besteht und die Verzerrungen des Musters aufgrund der Hornhauterhebungen untersucht werden. Die US 5,116,115 beschreibt ebenfalls die Projektion eines strukturierten Musters sichtbaren Lichts auf eine die Hornhaut abdeckende Schicht, wobei die Phase dieses Lichtmusters moduliert wird. Ein Computer berechnet aus der rückgestreuten Strahlung die Phase jedes reflektierenden Punktes der Schicht, aus der dann auf dessen relative Höhe geschlossen werden kann.

Aus der DE 198 37 932.2 ist bekannt, ein Gewebe direkt mit einem mit Hilfe einer Anregungsstrahlung erzeugten Bestrahlungsmuster zu bestrahlen, so daß die bestrahlten Gewebebereiche zur Emission eines aus Fluoreszenzstrahlung bestehenden Fluoreszenzmusters angeregt werden, welches detektiert und zur Berechnung der Oberflächenform des Gewebes ausgewertet wird.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verfahren bzw. Vorrichtungen der eingangs genannten Art zur Verfügung zu stellen, bei denen sich die Topologie eines biologischen Gewebes und speziell einer Hornhaut auf einfache Weise und dennoch sehr präzise ermitteln läßt und die Ergebnisse ggf. bei der operativen Behandlung verwendet werden können.

30

Diese Aufgabe wird in einem ersten Aspekt der Erfindung durch ein Verfahren zur Ermittlung der Oberflächenform von biologischem Gewebe gelöst,

bei dem das Gewebe mit einem mit Hilfe einer Anregungsstrahlung erzeugten Bestrahlungsmuster bestrahlt wird, wobei die Anregungsstrahlung Licht der Wellenlängenbereiche des ultravioletten und/oder infraroten Teils des Spektrums enthält, und bei dem das von den bestrahlten Gewebebereichen

5 emittierte Streustrahlungsmuster zumindest in Wellenlängenbereichen des ultravioletten und/oder infraroten Teils des Spektrums detektiert und zur Berechnung der Oberflächenform des biologischen Gewebes ausgewertet wird.

In einem zweiten Aspekt der Erfindung wird die Aufgabe gelöst durch ein

10 Verfahren zur Ermittlung der Oberflächenform von biologischem Gewebe, bei dem eine sich der Oberfläche des Gewebes anpassende Schicht auf das Gewebe aufgebracht, die Schicht mit einem mit Hilfe einer Anregungsstrahlung erzeugten Bestrahlungsmuster bestrahlt und das von den bestrahlten Schichtbereichen emittierte Strahlungsmuster detektiert und zur Berechnung

15 der Oberflächenform des Gewebes ausgewertet wird, wobei die Schicht Moleküle enthält, die durch die Bestrahlung mit dem Bestrahlungsmuster zur Emission eines aus Fluoreszenzstrahlung bestehenden Fluoreszenzmusters angeregt werden, welches detektiert und zur Berechnung der Oberflächenform der Schicht und somit derjenigen des Gewebes ausgewertet wird.

20 Die Aufgabe wird weiterhin bezüglich der Vorrichtungen einerseits gelöst durch die Merkmale des unabhängigen Anspruchs 29 (korrespondierend zur Erfindung gemäß ihrem ersten Aspekt) und andererseits durch die Merkmale des unabhängigen Anspruchs 30 (korrespondierend zur Erfindung gemäß

25 ihrem zweiten Aspekt).

Die Vorteile der Erfindung gemäß ihrem ersten Aspekt bestehen insbesondere darin, daß Strahlung mit Wellenlängenbereichen verwendet wird, die - je nach untersuchter Gewebeart - eine extrem geringe Eindringtiefe aufweisen

30 kann. Für die niedrige Eindringtiefe sind charakteristische zelluläre Bestandteile des Gewebes verantwortlich, welche zu einer vermehrten Streuung des Lichts führen. Somit verläßt vor allem aus der äußersten Gewebe-

schicht rückgestreutes Licht das Gewebe, welches von einer im Wellenlängenbereich des Streulichts - im wesentlichen derselbe Bereich wie derjenige der Anregungsstrahlung - empfindlichen Kamera aufgenommen wird. Es kann somit ein Streulichtmuster detektiert werden, das im wesentlichen aus den die Oberflächenform bestimmenden Gewebebereichen stammt. Das von der Gewebeoberfläche emittierte Licht wird hierbei statistisch in alle Richtungen gestreut, während das zusätzlich auftretende, direkt an der Gewebeoberfläche reflektierte Licht dem Brechungsgesetz nach Snellius unterliegt.

- 5
- 10 Im Gegensatz zu dem in der DE 198 37 932.3 beschriebenen Verfahren wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht von einer Frequenzverschiebung aufgrund eines Wellenlängenunterschiedes zwischen der Anregungsstrahlung einerseits und der Fluoreszenzstrahlung andererseits Gebrauch gemacht. Vielmehr wird das nicht gegenüber der oder den Anregungsstrahlung wellenlängenverschobene Streustrahlungsmuster detektiert.
- 15

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich an der Körperoberfläche befindliche Bereiche als auch innenliegende Körperabschnitte topologisch vermessen.

20

- Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß zusätzlich zu dem Streustrahlungsmuster ein Fluoreszenzmuster detektiert wird. Das erfindungsgemäße Verfahren wird demnach mit dem in der oben genannten DE 198 37 932.3 beschriebenen Verfahren kombiniert. Wenn die Wellenlänge zur Anregung der Fluoreszenzstrahlung beispielsweise im ultravioletten Wellenlängenbereich liegt, kann dieselbe Anregungsstrahlung und dasselbe Bestrahlungsmuster zur Erzeugung des Fluoreszenzmusters verwendet werden. Bei diesem zusätzlichen Verfahrensschritt kann vorteilhafterweise das biologische Gewebe selbst zur Emission von fluoreszierender Strahlung angeregt werden. Auch hierbei ist darauf zu achten, daß die Intensität und insbesondere die Wellenlänge der Anregungsstrahlung derart gewählt ist, daß ihre Eindringtiefe in das Gewebe gering ist und nur die äußersten Ge-
- 25
- 30

webebereiche zur Fluoreszenz angeregt werden. Die Dicke dieser Gewebereiche liegt beispielsweise bei 2 bis 3 μm . Meßverfälschungen sind bei dieser Vorgehensweise minimal, da keine Durchmischung der fluoreszierenden Materie mit einer vorgelagerten Flüssigkeit - wie beispielsweise im Falle eines Tränenfilms vor der Hornhaut - auftritt. Auch quillt das Gewebe wegen des nicht vorhandenen und in das Gewebe eindringenden Flüssigkeitsfilmes nicht auf.

Gleichfalls ist es möglich, mit mindestens zwei Wellenlängen bzw. Wellenlängenbereichen das Gewebe zu bestrahlen, wobei die eine Wellenlänge bzw. der eine Wellenlängenbereich das Streustrahlungsmuster und die andere Wellenlänge bzw. der andere Wellenlängenbereich das Fluoreszenzmuster hervorruft.

Wenn die entsprechenden Meßungenauigkeiten in Kauf genommen werden (können), kann alternativ zur Eigenfluoreszenz des Gewebes eine mit einer zur Fluoreszenz anregbaren Substanz angereicherte Schicht vor dem biologischen Gewebe verwendet werden. Die Schicht ist dabei bevorzugt dergestalt, daß sie nicht oder kaum in das Gewebe eindringt. In diesem Fall würde das Streulichtmuster von dem Gewebe und das Fluoreszenzmuster von der vorgelagerten Schicht herrühren.

Maßgeblich für die niedrige Eindringtiefe der Anregungsstrahlung bei der Streuung ist der Absorptions-Koeffizient sowie der Streu-Koeffizient. Für die Vermessung von Gewebeoberflächen ist daher die Wellenlänge der Anregungsstrahlung vorteilhafterweise kleiner als 400 nm (UV-Licht) oder größer 1,5 μm (IR-Licht). UV-Licht wird insbesondere an unterschiedlichen Bestandteilen von Zellen stark gestreut und dringt somit nicht über die ersten Gewebeschichten hinaus in das Gewebe ein. IR-Licht wird hingegen überwiegend an den in allen biologischen Geweben enthaltenen Wassermolekülen gestreut. Da dieses ebenfalls in den obersten Gewebeschichten enthalten ist, wird relativ intensitätsstarkes IR-Licht insbesondere von diesen Ge-

webeschichten rückgestreut. Rückgestreutes Licht aus tieferen Gewebeschichten weist meist keine hinreichende Intensität auf.

5 Neben dem Streulicht gelangt auch der an der Oberfläche des Gewebes reflektierte direkte Reflex in die Detektionseinheit und überlagert einen Bereich des Meßfeldes, in dem das gestreute Muster dann nicht mehr von dem direkten Reflex unterschieden werden kann. Um dieses zu verhindern, wird vorzugsweise linear polarisiertes Licht zur Beleuchtung der zu bestrahlenden Gewebebereiche verwendet. Hierzu wird vorzugsweise ein Polarisator in den
10 Strahlengang der Anregungsstrahlung und ein senkrecht zum Polarisator orientierter Analysator in den Strahlengang der zu detektierenden Strahlung positioniert. Bei der Reflexion bleibt die Polarisation der reflektierten Strahlung im Gegensatz zur Streustrahlung erhalten. Demnach kann lediglich die gestreute Strahlung und nicht die reflektierte Strahlung den Analysator passieren und zum Detektor gelangen. Hierdurch wird der Kontrast des detektierten Musters und die Genauigkeit der Auswertung erhöht.

Die Vorteile der Erfindung gemäß ihrem zweiten Aspekt liegen insbesondere darin, daß die zu vermessende Oberfläche mit einer extern aufgebrachten, sich an diese anliegende Schicht belegt wird, welche die Oberflächenform
20 möglichst exakt abbildet. Die Kontur der künstlich aufgebrachten Schicht entspricht dann im wesentlichen der Kontur der Gewebeoberfläche. Gemäß der Erfindung werden demnach kein Zusatzstoffe dem Tränenfilm zugegeben, sondern die Schicht als Ganzes aufgetragen. Die Schicht kann hierbei von einer anfänglich flüssigen Substanz oder einer festen Schicht, beispielsweise in Form einer flexiblen und ggf. elastischen Matte - beispielsweise aus Teflon -, gebildet sein. Die Schicht muß nicht durchgängig das Gewebe bedecken, sondern kann auch beispielsweise als Netz mit feinen Maschen ausgebildet sein. Als Gewebe kommen sowohl körperäußere als auch
25 im Körper liegende Gewebe in Frage, die z.B. mittels invasiver Chirurgie erreicht werden können. Da die Schicht zur Fluoreszenz anregbare Moleküle beigesetzt sind, lassen sich diese durch Beleuchtung zur Emission von Fluo-

30

reszenzlicht anregen. Im Strahlengang des Fluoreszenzlichtes können geeignete Filter plaziert werden, mit denen die Wellenlängen der Anregungsstrahlung unterdrückt werden, so daß nur Fluoreszenzlicht empfangen wird und nicht der direkte Reflex der Anregungsstrahlung sowie – wenn dies unerwünscht ist – Streustrahlung. Mittels dieser Vorgehensweise kann eine hohe Meßgenauigkeit erhalten werden.

Die Schichtdicke beträgt bevorzugt maximal 10 µm. Vorteilhafterweise liegt die Schichtdicke im Bereich von 1-3 µm, kann aber auch noch kleiner gewählt werden, beispielsweise wenn die Schicht nur aus einer Moleküllage besteht. Die Schichtdicke sollte wegen ansonsten schlechterer Tiefenauflösung nicht zu groß gewählt werden.

Die Schicht kann vorteilhafterweise auf die bevorzugt vorher weitgehend flüssigkeitsfreie Gewebeoberfläche aufgetropft werden und legt sich dann weitgehend gleichmäßig an diese an (eine noch vorhandene Flüssigkeitsschicht würde sich nach Aufbringung der Schicht zwischen diesem und dem Gewebe befinden und die Messungen verfälschen). Hierdurch läßt sich eine nahezu gleiche Schichtdicke über die gesamte Gewebeoberfläche erreichen. Auch kann die Schichtdicke sehr klein eingestellt werden. Die Eindringtiefe der Anregungsstrahlung hängt dabei nicht mehr von den optischen Oberflächeneigenschaften des biologischen Gewebes ab, sondern nur noch von denen der Schicht. Wird diese so gewählt, daß die Eindringtiefe sehr gering ist, ist die Tiefenauflösung sehr gut und liegt im Bereich von wenigen Mikrometern.

Wenn die erfindungsgemäße Schicht beispielsweise für die Vermessung der Hornhauttopologie eingesetzt wird, ist eine Verwendung bei entfernter Epithelschicht auch dann möglich, wenn die Schicht in flüssiger Form aufgetragen wird. Zwar ist es möglich, daß Flüssigkeitsmoleküle tatsächlich in Gewebebereiche eindringen; die Anregungsstrahlung kann jedoch in diesem

Fall beispielsweise so gewählt werden, daß die Absorption im wesentlichen lediglich in der Schicht selbst erfolgt.

- 5 Wenn die Schicht erhärtet oder von Anfang an fest ausgebildet ist, treten vorgenannte Konstellationen von vorneherein nicht auf.

- 10 Eine besonders dünne und dennoch sich eng an die Gewebeoberfläche anliegende Molekülschicht läßt sich erreichen, wenn die Schicht einander elektrostatisch abstoßende Moleküle aufweist, so daß eine ein- bis weniglagige Schicht auf der Gewebeoberfläche entsteht. Vorteilhafterweise wird die Ladung der sich elektrostatisch abstoßenden Moleküle derart gewählt, daß diese selbst elektrostatisch an der Gewebeoberfläche haften. Beispielsweise werden Schichtmoleküle mit positiver Ladung gewählt, wenn die Gewebeoberfläche im wesentlichen negativ geladene Moleküle aufweist. Auf diese
- 15 Weise läßt sich die Bildung von vielen Molekülschichten übereinander unterdrücken, die aufgrund nicht idealer Übereinanderlagerungen eine Fehlerquelle für die Messungen darstellen könnten.

- 20 Ein ähnlicher Effekt läßt sich dadurch erreichen, wenn die Moleküle der Schicht polar ausgebildet sind.

- Die die Fluoreszenzstrahlung emittierenden Schichtbereiche werden bevorzugt mit einer Anregungsstrahlung bestrahlt, welche Anteile im ultravioletten Wellenlängenbereich aufweist. Vorzugsweise liegt die Anregungsstrahlung
- 25 im Wellenlängenbereich von 150 nm bis zu 400 nm. Bei Verwendung beispielsweise eines ArF-Lasers liegt die Anregungsstrahlung bei 193 nm, während bei einem z.B. Frequenz-verfünffachten Nd:YAG-Laser die Anregungsstrahlung eine Wellenlänge von 213 nm aufweist. Kürzere Wellenlängen als 150 nm lassen sich derzeit nur mit hohem technischen Aufwand mit hinreichender Energie erzeugen. Zudem ist die von ihnen erzeugte Fluoreszenzstrahlung mittels konventioneller Technik momentan nur unzureichend detektierbar. Auf der anderen Wellenlängenseite könnten Wellenlängen mit
- 30

mehr als 400 nm - je nach Material der bedeckenden Schicht - eine zu große Eindringtiefe aufweisen, so daß die Fluoreszenzstrahlung auch von tieferen Schichtlagen oder sogar vom darunter liegenden Gewebe stammen würde und die Tiefenauflösung somit eingeschränkt wäre.

5

Bei einer alternativen Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß nicht nur die von den bestrahlten Schichtbereichen emittierte Fluoreszenzstrahlung detektiert und ausgewertet wird, sondern daß zusätzlich – oder auch alternativ – die von diesen Bereichen ausgehende Streustrahlung gemessen und zur Berechnung der Oberflächenform des Gewebes herangezogen wird. Dies kann entweder durch Messung mit derselben Detektionsvorrichtung geschehen, oder es wird eine zusätzliche Detektionsvorrichtung allein für die Streustrahlung verwendet. Bei Verwendung von zwei Detektionsvorrichtungen wird vorteilhafterweise vor jeder Detektionsvorrichtung mindestens ein Filter angeordnet, das für die von dieser Detektionsvorrichtung nicht zu detektierende Strahlung – Streustrahlung bzw. Fluoreszenzstrahlung – undurchlässig, hingegen für die zu detektierende Strahlung – Fluoreszenzstrahlung bzw. Streustrahlung – durchlässig ist.

20 Mit den vorgestellten Verfahren lassen sich allgemein Oberflächen von biologischen Geweben - seien es äußere oder innere Körperoberflächen - vermessen, beispielsweise Oberflächenveränderungen aufgrund von Haut- oder sonstigen Krankheiten oder zur individuellen Identifikation heranzuziehende Strukturmerkmale, wie beispielsweise Fingeroberflächen. In einigen
25 Fällen kann es notwendig sein, im Lichtweg vorhandene störende Objekte, wie beispielsweise Haare, zu entfernen.

Zur Detektion des Bestrahlungsmusters – sowohl des Streustrahlungsmusters als auch des Fluoreszenzmusters, unabhängig davon, ob dieses von dem biologischen Gewebe selbst (Eigenfluoreszenz) oder einer auf diesem aufgetragenen fluoreszierenden Schicht stammt – wird vorteilhafterweise
30 eine CCD-Kamera oder eine CMOS-Kamera verwendet. Beide erlauben eine

orts aufgelöste Detektion im Bereich von 5 bis 10 μm mit mehreren 100.000 Datenpunkten. Während eine CMOS-Kamera eine um eine 10er-Potenz geringere Lichtempfindlichkeit sowie ein höheres Rauschen aufweist, liegt ihr Preis momentan deutlich niedriger als derjenige einer CCD-Kamera. Beide Kameratypen genügen jedoch den Voraussetzungen für eine exzellente Topologiebestimmung. Wird zur Erzeugung der Anregungsstrahlung eine UV-Strahlungsquelle eingesetzt und die Streustrahlung detektiert, ist eine im ultravioletten empfindliche Kamera zu verwenden. Ist hingegen alternativ oder zusätzlich eine Fluoreszenzstrahlung zu vermessen, muß die Detektionskamera aufgrund des Wellenlängenunterschiedes zu der Anregungsstrahlung (auch) in einem längerwelligen Bereich arbeiten. Die Detektion des direkten Reflexes von der zu vermessenden Oberfläche kann unterdrückt werden, indem ein Farb- oder Polarisationsfilter zwischen dem Gewebe und der Detektionsvorrichtung plaziert wird.

In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung wird die vom biologischen Gewebe bzw. von der Schicht emittierte Streu- und/oder Fluoreszenzstrahlung unter einem von der Bestrahlungsrichtung verschiedenen Winkel detektiert, der beispielsweise 45° beträgt. Hierdurch ist es möglich, die Krümmatur der Gewebeoberfläche bzw. der Schicht aufgrund der perspektivischen Verzerrung des Streustrahlungs- bzw. Fluoreszenzmusters präziser zu vermessen. Die Verzerrung sorgt nämlich dafür, daß das Muster in der Perspektive gekrümmter als unter Frontalbetrachtung erscheint, so daß eine genauere Auflösung hinsichtlich des Krümmungsverlaufes erhalten werden kann.

Der erwähnte Verzerrungseffekt kann jedoch auch dahin führen, daß Linien in von der Detektionsvorrichtung abgewandten Bereichen unerwünschtermaßen ineinanderfließen und daher nicht mehr präzise auflösbar sind. In einem solcher Fall kann vorteilhafterweise mindestens eine weitere Detektionsvorrichtung verwendet werden, die gerade den Teil des zu detektierenden Musters mißt, den die andere Detektionsvorrichtung nicht mehr präzise

genug auflösen kann. Alternativ zu einer zweiten Detektionsvorrichtung kann ein vor dem biologischen Gewebe positionierter Spiegel eingesetzt werden, der die zu detektierende Strahlung von der der Detektionsvorrichtung entfernten Seite des biologischen Gewebes zu eben dieser spiegelt. Bei dieser
5 Anordnung werden die räumlichen Halbbilder nacheinander aufgenommen und gemeinsam zur Auswertung herangezogen.

Bei beträchtlich gekrümmten, zu vermessenden Oberflächen ist vorteilhafterweise vorgesehen, daß das biologische Gewebe bzw. die Schicht aus
10 mindestens zwei Richtungen bestrahlt wird, um eine hinreichende Ausleuchtung zu erreichen. Bei einer Hornhaut, die nahezu kugelsymmetrisch aufgebaut ist, bietet es sich an, einen symmetrischen Aufbau der beiden Strahlungsquellen bezüglich der Hornhaut zu realisieren. Dies bedeutet, daß die beiden Projektions- bzw. Bestrahlungsrichtungen die gleichen Winkel mit
15 einer zwischen ihnen verlaufenden Normalen einschließen, die durch den Mittelpunkt der sichtbaren Hornhautoberfläche verläuft und auf der beispielsweise eine Detektionsvorrichtung angeordnet ist. Neben mehreren Strahlungsquellen können auch mehrere Detektionsvorrichtungen bzw. mehrere Spiegel oder andere Lichtumlenkeinrichtungen vorgesehen sein.

20 Als Bestrahlungsquelle können beispielsweise Excimer-Laser, wie ArF-Laser ($\lambda = 193$ nm), KrF-Laser ($\lambda = 248$ nm), XeCl-Laser ($\lambda = 308$ nm), XeF-Laser ($\lambda = 351$ nm) sowie Stickstoff-Laser ($\lambda = 337$ nm) sowie frequenzvervielfachte Festkörper-Laser, wie beispielsweise ein frequenzverdreifacher, -
25 vervierfacher oder -verfünffacher Nd:YAG-Laser mit $\lambda = 355$ nm, 266 nm bzw. 213 nm oder durch derartige Festkörper-Laser gepulste Farbstoff-Laser verwendet werden. Es sollte darauf geachtet werden, daß die Intensität der Streu- und/oder Fluoreszenzstrahlung möglichst hoch ist (ohne daß Schädigungen des Gewebes oder der Schicht durch die Anregungsstrahlung auf-
30 treten), da dann die Anforderungen an die Detektionsvorrichtung(en) niedriger sind.

Als kostengünstige Alternative zu einem Laser können auch Blitzlampen mit beispielsweise Xenon- oder Deuterium-haltigen Gasgemischen verwendet werden, deren Wellenlängenbereiche mittels Filter auf den gewünschten Bereich begrenzt sind. Um eine gleich hohe Empfindlichkeit wie bei der Verwendung von Lasern zu erhalten, müssen aufgrund der oft niedrigeren Intensität der Blitzlampen empfindlichere Detektionsvorrichtungen eingesetzt werden.

- 10 Das Bestrahlungsmuster zur Projektion auf das biologische Gewebe bzw. auf die Schicht besteht vorzugsweise aus parallelen Streifen mit sinus-, kosinus²- oder rechteckförmigem Intensitätsverlauf. Unter Verwendung geeigneter Rechenalgorithmen ist eine Auflösung von wenigen Mikrometern zu erreichen, wenn beispielsweise eine Streifenbreite und ein Streifenabstand
- 15 von 100 µm gewählt wird. Alternativ zu einem solchen Streifenprojektionsverfahren kann ein Lochmuster oder ein Ringmuster ähnlich der Placido-Ringe verwendet werden. Ebenso kommt ein aus zwei Linienmustern bestehendes Moiré-Muster oder auch ein Raster in Frage, dessen im Bestrahlungsmuster wiederzufindende Schnittpunkte ausgewertet werden. Allgemein
- 20 kann jedes geeignete geometrische Muster zur Erzeugung des Bestrahlungsmusters auf dem biologischen Gewebe oder der Schicht verwendet werden.

- Um das geometrische Bestrahlungsmuster zu erzeugen, können verschiedene Vorrichtungen eingesetzt werden. Beispielsweise wird eine Maske mit parallelen Schlitzern oder regelmäßig angeordneten Löchern verwendet. Auch sind bereichsweise strukturell veränderte Substrate, wie beispielsweise Gläser, einsetzbar, bei denen sich z.B. Bereiche starker Streuung oder Absorption mit unpräparierten Bereichen hoher Transmission abwechseln. Mit-
- 25
- 30 tels kommerziell erhältlicher Mikrolinsen auf einem transparenten Glassubstrat lassen sich ebenfalls Streifenmuster sowie andere Bestrahlungs- und damit Streu- bzw. Fluoreszenzmuster erhalten. Die Mikrolinsen haben den

- Vorteil, daß im Gegensatz zu einer Maske nahezu die gesamte Anregungsstrahlung auf das biologische Gewebe bzw. die Schicht fallen kann. Zusätzlich ist eine höhere Tiefenschärfe bei Verwendung von Mikrolinsen gegeben. Auch ist ein genauere sinusförmiger Intensitätsverlauf der hellen und dunklen Streifen in einem Streifenmuster gegenüber einer Maske erhältlich. Alternative Ausführungsbeispiele zur Erzeugung des Bestrahlungsmusters umfassen Interferenzmethoden nach beispielsweise Aufweitung des Strahles von einem monochromatischen kohärenten Laser mittels eines Strahlteilers oder die Erzeugung eines Interferenzmusters auf dem Gewebe mittels zweier aufeinander abgestimmter Strahlungsquellen. Auch sind viele eng zusammenstehende Mikrospiegel einsetzbar, die die Anregungsstrahlung zum Gewebe reflektieren. Eine Kombination von den oben genannten Erzeugungsmöglichkeiten des Bestrahlungsmusters ist ebenfalls möglich.
- Die Oberflächenform des Gewebes wird bevorzugt von einer Auswerteeinheit, d.h. einem Computer, berechnet, wobei das Rechenergebnis zur Steuerung eines Lasers herangezogen werden kann. Der Laser kann hierbei derselbe sein, wie der zur Bestimmung der Oberflächenform verwendete Laser. Auf diese Weise läßt sich vorteilhafterweise eine kompakte und kostengünstige Vorrichtung zur Oberflächenkorrektur realisieren. Alternativ kann ein Meßlaser auf einem bestehenden Operationslaser montiert werden oder definiert in dessen Nähe angeordnet, um eine preisgünstige Nachrüstung dieses Operationslasers zu ermöglichen. Die Anschaffung eines gesamten neuen Systems erübrigt sich damit. Handelt es sich bei dem biologischen Gewebe um die Hornhaut eines Auges, kann die Steuerung zur Einstellung der Bestrahlungsdauer und der Intensität des Operationslasers verwendet werden, um durch Abtragung von Hornhautschichten zur gewünschten Zieldicke der Hornhaut zu gelangen. Um eine kontrollierte Abtragung des biologischen Gewebes zu erreichen, wird bevorzugt die Oberflächenform vor und während sowie ggf. nach der Operation bestimmt.

Soll die Topologie einer Hornhaut vermessen werden, ist zu berücksichtigen, daß das Auge sich spontan und willensunabhängig bewegt. Einerseits können zur Umgehung dieser Schwierigkeiten Laser mit sehr kurzen Pulsdauern in der Größenordnung von Milli-, Mikro- sowie Nanosekunden eingesetzt werden. Alternativ oder zusätzlich können sogenannte Eye-Tracker verwendet werden, mittels derer auch längere Bestrahlungszeiten realisiert werden können. Eine derartige Vorrichtung sammelt Informationen über typische Bewegungsabläufe des Auges, um anhand dieser Informationen die Anregungsstrahlung den zu bestrahlenden Hornhautbereichen nachzuführen.

Alternativ kann bei Änderung der Lage des Auges die Bestrahlung bzw. die Detektion gestoppt werden. Alternativ oder zusätzlich wird mit einem Eye-Tracker vor jeder Bestrahlung bzw. nach jeder Detektion die Lage des Auges bestimmt und bei der Auswertung des Streu- und/oder Fluoreszenzmusters berücksichtigt. Ein Eye-Tracker kann gemäß beider Erfindungsaspekte verwendet werden - für die Erfindung gemäß dem zweiten Aspekt insbesondere dann, wenn eine transparente Schicht eingesetzt wird, der die Beobachtung der Augenbewegungen nicht behindert.

Das Verfahren bzw. die Vorrichtung gemäß dem ersten Aspekt der Erfindung ist im Falle einer Hornhaut-Topologiebestimmung auch dann einzusetzen, wenn kein Tränenfilm und keine Epithelschicht vorhanden ist. Hierdurch ist es möglich, auch während einer Operation beliebig oft die momentane Gewebeform zu bestimmen, um anhand dieser Ergebnisse den nächsten Operationsschritt durchzuführen. Diese Kontrollmöglichkeit während der Operation minimiert die Fehler und ermöglicht ein stufenweises vorsichtiges Abtragen von Hornhautschichten, um präzise die Fehlsichtigkeit zu korrigieren. Eigens für bestimmte Patientengruppen angefertigte Nomogramme werden vom Operateur nicht mehr benötigt. Wird ein und derselbe Laser sowohl für die Applikation als auch für die Vermessung verwendet, wird während der Operation zwischen dem Operationsmodus und dem Meßmodus hin- und hergeschaltet, um die Abtragung anhand der Meßergebnisse zu steuern bzw. zu regeln.

Auch das Verfahren bzw. die Vorrichtung gemäß dem zweiten Aspekt der Erfindung erlaubt eine Applikation der zur Fluoreszenz anregbaren Schicht während einer Operation. Hierbei kann die beispielsweise zwischen den
5 Operationsschritten aufgetragene Schicht durch Erhöhung der auftreffenden Strahlungsintensität verdampft und die Operation fortgesetzt werden.

Besonders vorteilhaft ist gemäß Erfindung, daß zum einen direkt die Höhe - und nicht die Steigung - der Gewebeoberfläche gemessen werden kann. Zum anderen ist lediglich eine einzige Aufnahme des Streustrahlungs- und/oder Fluoreszenzsmusters notwendig.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind durch die Merkmale der Unteransprüche gekennzeichnet.

Im folgenden wird ein Ausführungsbeispiel der Erfindung anhand der Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

20 **Figur 1** einen schematischen Aufbau einer Vorrichtung zur Projektion eines Bestrahlungsmusters auf eine Hornhaut und zur Detektion des erzeugten Streustrahlungs- und ggf. eines Fluoreszenzmusters gemäß dem ersten Aspekt der Erfindung, wobei die Strahlungsquelle sowohl zur Topologiebestimmung als auch zur Hornhautabtragung dient (einteiliges System);

Figur 2 eine vereinfachte schematische Darstellung im wesentlichen dem Grundaufbau gemäß der Fig. 1 entsprechend, wobei jedoch die Strahlungsquelle zur Topologiebestimmung und die Strahlungsquelle zur Hornhautabtragung verschieden sind; und

Figur 3 einen Ausschnitt aus der Fig. 1, jedoch mit einer auf die Hornhaut aufgetragenen Schicht.

Anhand der Fig. 1 wird zunächst die Funktionsweise der Erfindung gemäß
5 ihrem ersten Aspekt zusammenfassend vorgestellt. Aus einer Anregungs-
strahlung 2 von einer Strahlungsquelle 1 wird ein Bestrahlungsmuster 26 aus
parallelen Streifen erzeugt und fällt auf ein gekrümmtes Gewebe 8a, im dar-
gestellten Ausführungsbeispiel die Hornhaut 8a eines menschlichen Auges
8b. Ein Teil des von der Hornhaut 8a ausgehenden Streulichts 14a wird mit
10 einer Kamera 12 detektiert, die unter einem Winkel α gegenüber der Be-
strahlungsrichtung vor der Hornhaut 8a platziert ist. Aufgrund der Oberflä-
chenkrümmung der Hornhaut 8a und der gegenüber der Bestrahlungsrich-
tung gedrehten Beobachtungsrichtung nimmt die Kamera 12 ein auf einem
Monitor 28 zu beobachtendes Bild 27 eines der gewölbten Hornhaut 8a ent-
15 sprechend gekrümmten Streifenmusters 27a auf.

Im einzelnen erzeugt gemäß der Fig. 1 die Strahlungsquelle 1 eine Anre-
gungsstrahlung 2, vorzugsweise eine UV-Strahlung oder eine IR-Strahlung.
Ein optionales erstes Linsensystem 3 (angedeutet durch eine schematisch
20 dargestellte Sammellinse) formt aus dieser Strahlung einen parallelen und
homogenen Strahl, welcher anschließend Mittel 4 zum Erzeugen eines Be-
strahlungsmusters durchläuft. Diese Mittel 4 sind in der dargestellten Ausführ-
ungsform von einer senkrecht zum Strahlengang aufgestellten Schlitzblende
bzw. Maske 4 mit beispielsweise parallelen streifenförmigen Öffnungen mit
25 einer Breite und einem jeweiligen Abstand von 100 μm gebildet. Die Anre-
gungsstrahlung 2, von der in Fig. 1 lediglich der Mittelpunktstrahl als durch-
gezogene Linie mit Andeutung der Strahlungsrichtung sowie die Einhüllen-
den bzw. die Randstrahlen als gestrichelte Linien dargestellt sind, wird an
dieser Maske 4 teilweise zurückgehalten und teilweise - durch die Öffnungen
30 - durchgelassen. Auf diese Weise wird die Anregungsstrahlung 2 quer zur
Strahlungsrichtung in Form eines Bestrahlungsmusters 26 strukturiert, wel-
ches im weiteren Strahlverlauf an einem Spiegel 5 umgelenkt und mittels

eines zweiten Linsensystems 6 (angedeutet durch eine schematisch dargestellte Sammellinse) nach Durchlaufen einer ersten Aperturblende 7 auf die Oberfläche eines biologischen Gewebes 8a abgebildet wird (s. der Hornhautoberfläche zugeordnetes Bezugszeichen 26). Das Gewebe 8a in dem
5 gewählten Ausführungsbeispiel ist die Augenhornhaut 8a eines menschlichen Patienten, der auf der Patientenliege 13 plaziert ist. Der Einfachheit halber ist nur das Auge 8b des Patienten dargestellt.

Die die Maske 4 passierende Anregungsstrahlung 2 ist hinsichtlich Intensität
10 und Wellenlänge so gewählt, daß sie maximal nur wenige Mikrometer in die Hornhaut 8a eindringt. Dies ist dann der Fall, wenn ihre Wellenlänge im UV- oder im IR-Bereich liegt; im sichtbaren Bereich ist die Hornhaut 8a ihrer Funktion nach transparent. Die Anregungsstrahlung 2 wird demnach im wesentlichen an der Oberfläche der Hornhaut 8a oder in den nahe darunter liegenden Gewebebereichen in alle Richtungen gestreut, d.h. es entsteht eine
15 Streustrahlung 14a in Form eines dem Bestrahlungsmuster 26 entsprechenden, durch die Hornhautkrümmung verzerrten Streustrahlungsmusters 27a, welches unter dem Winkel α mit Hilfe eines dritten Linsensystems 9 nach Durchlaufen einer zweiten Aperturblende 10 auf den Sensor 11 einer Detektionsvorrichtung 12 abgebildet wird. Die Detektionsvorrichtung 12 ist beispielsweise eine ggf. durch einen Bildverstärker (nicht dargestellt) intensivierte CCD- oder CMOS-Kamera 12. Im Gegensatz beispielsweise zum Slit-Scan-Verfahren genügt eine einzige Aufnahme mit der Detektionsvorrichtung
20 12, um die gesamte benötigte Information über die Oberflächenform der Hornhaut 8a zu erhalten. Hierzu ist die Detektionsvorrichtung 12 - unter Zwischenschaltung eines nicht dargestellten Analog-Digital-Konverters, wenn die Detektionsvorrichtung 12 analoge Signale ausgibt - über eine Verbindungsleitung 29 mit einer vorzugsweise von einem Computer gebildeten Auswerteeinheit 30 verbunden, die mit Hilfe von Auswerteprogrammen die
25 30 Topologie der Hornhaut 8a berechnet.

Die Anregungsstrahlung 2 regt bei geeigneter Wellenlänge (bspw. UV-Licht) und Intensität die Hornhaut 8a ebenfalls zur Emission von Fluoreszenzstrahlung 14b in den bestrahlten Bereichen an, während die nicht bestrahlten Bereiche der Hornhaut 8a keine Fluoreszenzstrahlung 14b emittieren können. Es entsteht somit neben dem Streustrahlungsmuster 27a ein Fluoreszenzmuster 27b. In dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel wird die Streustrahlung 14a und die Fluoreszenzstrahlung 14b von derselben Detektionsvorrichtung 12 aufgenommen. Wegen der unterschiedlichen Wellenlängen der beiden Strahlungen 14a, 14b - die Fluoreszenzstrahlung 14b ist gegenüber der Streustrahlung 14a langwelliger - ist es von Vorteil, daß zwei unterschiedliche, für die jeweilige Strahlung empfindliche oder durch entsprechende Filter nur für einen engen Wellenlängenbereich erreichbare Detektionsvorrichtungen 12 eingesetzt werden.

Während die Wellenlänge der Streustrahlung 14a im wesentlichen derjenigen der Anregungsstrahlung 2 entspricht, ist die Wellenlänge der Fluoreszenzstrahlung 14b - wie erwähnt - in einen längerwelligen Bereich verschoben. Bei Verwendung eines ArF-Lasers als Strahlungsquelle 1 ($\lambda = 193 \text{ nm}$) liegen die Hauptmaxima der von den bestrahlten Gewebebereichen der Hornhaut 8a ausgehenden Fluoreszenzstrahlung 14b ungefähr bei 300 nm und 450 nm, die einer Detektion ohne größeren Aufwand - wie beispielsweise mittels der CCD-Kamera 12 - zugänglich sind.

Mit der Vorrichtung gemäß der Fig. 1 ist eine wechselseitige Vermessung der Hornhaut 8a und deren Operation durch Abtragung am tränenfilmfreien Auge 8b möglich, wobei dieselbe Strahlungsquelle 1, üblicherweise ein UV-Laser, zu beiden Zwecken eingesetzt wird. Vorzugsweise wird dieser wechselseitige Vorgang automatisch mit Hilfe einer dem Computer 30 über eine Datenleitung 31 nachgeschalteten Steuer-/Regelvorrichtung 32 durchgeführt, der mit dem Laser 1 über eine Datenleitung 33 verbunden ist. Während der Messung ist weder ein Tränenfilm noch eine Epithelschicht vor der Hornhaut 8a vorhanden und die freiliegenden obersten Schichten der Hornhaut 8a

werden in den mit dem Bestrahlungsmuster 26 bestrahlten Bereichen direkt zur Emission von Streustrahlung 14a und ggf. von Fluoreszenzstrahlung 14b mit Hilfe der Anregungsstrahlung 2 angeregt. Eine entfernte Epithelschicht wächst innerhalb von wenigen Tagen nach einer Operation wieder nach.

- 5 Wurde alternativ die Epithelschicht nach entsprechendem Einritzen mit einem Teil des darunter liegenden Stroma aus dem Strahlengang der Anregungsstrahlung weggeklappt, so kann diese nach der Operation wieder in die ursprüngliche Position gebracht werden.
- 10 Wird ein einziger Laser sowohl zur erfindungsgemäßen Vermessung als auch zur - großflächigen - Abtragung verwendet, wird zur Schonung der Hornhaut 8a während der Meßphase vorzugsweise mindestens ein Intensitätsabschwächer 15 (in Fig. 1 strichpunktiert dargestellt) in den Strahlengang der Anregungsstrahlung 2 - also zwischen der Strahlungsquelle 1 und der
- 15 Hornhaut 8a - eingefügt, der während der Operationsphasen wieder aus dem Strahlengang entfernt wird. Das Einfügen und das Entfernen des Intensitätsabschwächers 15 in den Strahlengang wird vorzugsweise computergesteuert durchgeführt (entsprechende Steuerung nicht dargestellt).
- 20 Bei einer weiteren, nicht dargestellten Ausführungsform wird ein Laserstrahl mit einem relativ kleinen Durchmesser von beispielsweise 2 mm verwendet, um die Hornhaut 8a - im Gegensatz zu einer großflächigen Bestrahlung - in jeweils nur kleinen Bereichen abzutragen. Hierbei wird der Laserstrahl scannend über die Hornhaut 8a geführt. Während der Vermessung der Horn-
- 25 hautoberfläche bietet es sich daher an, den Laserstrahl zur Erzeugung des gegenüber dem Operationsstrahl großflächigeren Bestrahlungsmusters 26 mit mindestens einem Strahlaufweiter (nicht dargestellt) aufzuweiten, welcher zwischen die Strahlungsquelle 1 und die Hornhaut 8a in den Strahlengang eingebracht wird. Während der Operationsphasen wird der mindestens
- 30 eine Strahlaufweiter wieder aus dem Strahlengang der Anregungsstrahlung 2 entfernt.

- Alternativ zu der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsform der kombinierten Strahlungsquelle sowohl für Vermessung als auch für Operation wird die Strahlungsquelle 1 auf den Operationslaser aufgesetzt oder sonstig geeignet in definierter Position zu diesem angeordnet. Auf diese Weise sind beispielsweise vorhandene Operationslaser weiter zu verwenden. In Fig. 2 ist vereinfacht eine solche Anordnung dargestellt. Das Bestrahlungsmuster 26 wird unter einem Winkel α gegenüber der Normalen N mittels der Bestrahlungsquelle 1 auf die Hornhaut 8a projiziert und das Muster der Streustrahlung 14a und dasjenige der Fluoreszenzstrahlung 14b unter einem Winkel β gegenüber der Normalen N mit einer Detektionsvorrichtung 12 detektiert. Auf der Normalen N ist der Operationslaser 101 angeordnet. Die Mittel zur Erzeugung des Bestrahlungsmusters, Spiegel, Sammellinsen, Blenden, Strahlaufweiter und Intensitätsabschwächer sind der Einfachheit halber nicht eingezeichnet. Die Signale der Detektionsvorrichtung 12 werden ggf. mittels eines AD-Wandlers 35 digitalisiert (wenn nicht schon die Detektionsvorrichtung 12 digitale Signale liefert) und zum Computer 30 weitergeleitet, der die Topologie-Berechnung anhand von beispielsweise Fourier-Algorithmen durchführt. Die Berechnungsergebnisse werden dann an die Steuer-/Regeleinheit 32 weitergeleitet und dort entschieden, ob und wie ggf. eine erneute Messung der Hornhauttopologie mittels der Strahlungsquelle 1 vorgenommen wird oder der Operationslaser 101 einen Befehl für die Ausstrahlung eines Pulses bestimmter Energie und/oder bestimmter Pulsdauer erhält, um eine definierte Schichtdicke der Hornhaut 8a abzutragen.
- Bei dem kombinierten System der Fig. 1 und dem zweigeteilten System der Fig. 2 können die Ergebnisse der Bestimmung der Hornhautform sofort in einem anschließenden Operationsschritt verwendet werden, um die Hornhautabtragung mittels der entsprechenden Strahlungsquelle 1, 101 zu steuern bzw. zu regeln. Während einer Vermessungsphase zwischen zwei Operationsschritten kann sofort das Resultat des vorangehenden operativen

Schritts kontrolliert und der nächste Operationsschritt darauf abgestimmt werden.

- 5 In einer nicht dargestellten weiteren Ausführungsform, bei der das Meß- und ggf. das Operationsprinzip prinzipiell dasselbe wie in den Fig. 1 bis 2 ist, sind zwei Detektionsvorrichtungen 12 sich gegenüberliegend vor der Hornhaut 8a angeordnet, wobei die Strahlungsquelle 1 im Winkelbereich zwischen den beiden Detektionsvorrichtungen 12 angeordnet ist. Das Fluoreszenzmuster wird hierbei zwei Seiten detektiert, um insbesondere bei einer gekrümmten
- 10 Gewebeoberfläche eine höhere Auflösung zu erhalten. Alternativ oder zusätzlich kann das Gewebe 8a aus zwei Richtungen bestrahlt werden. Beispielsweise spaltet ein Strahlteiler die Anregungsstrahlung 2 von einer Strahlungsquelle 1 auf und lenkt sie mit Hilfe einer oder mehrerer Lichtumlenkeinrichtungen - wie beispielsweise Spiegel - auf das Gewebe 8a. Alternativ werden mehrere Strahlungsquellen 1 verwendet.
- 15

Gegebenenfalls kann eine digitale Subtraktion der vor und während der Einstrahlung des Bestrahlungsmusters 26 aufgenommenen Bilder den Kontrast und damit die Präzision des Verfahrens noch steigern.

20

- In Fig. 3 ist eine auf die Hornhaut 8a aufgebrachte Schicht 40 dargestellt. Diese Schicht enthält Moleküle, die bei Bestrahlung mit vorzugsweise UV-Strahlung fluoreszieren. Gemessen wird wie in den Fig. 1 und 2 die von der Gewebeoberfläche - in dem dargestellten Fall der Oberfläche der Hornhaut
- 25 8a - ausgehende, gemäß dem Bestrahlungsmuster 26 strukturierte Strahlung, die hier insbesondere aus der Fluoreszenzstrahlung 14b besteht. Bis auf diesen Unterschied gelten obige Ausführungen zu der direkt von dem Gewebe ausgehenden Streustrahlung gemäß der Fig. 1 und 2 entsprechend. Deshalb wird auch in der Fig. 3 die Fluoreszenzstrahlung mit demselben Bezugszeichen 14b versehen wie die Eigenfluoreszenzstrahlung 14b der Hornhaut 8a gemäß der Fig. 1 und 2. Zusätzlich - oder auch alternativ - zu der Fluoreszenzstrahlung 14b von der Schicht 40 kann die Streustrahlung 14a
- 30

von der Schicht 40 gemessen werden (auch hier wird dasselbe Bezugszeichen 14a für die jeweilige Streustrahlung 14a in den Fig. 1 bis 3 verwendet).

5 Eine vor einer Operation (nach Entfernung bzw. Wegklappen der Epithelschicht) bzw. während einer Operationsunterbrechung auf die Hornhaut 8a aufgebrachte Schicht 40 kann nach der Topologiemessung und zu Beginn des nächsten Operationsschrittes mittels Laserstrahlen wieder verdampft werden, sei es durch Intensitätserhöhung des Meß- und Operationslasers 1 (im Falle eines einteiligen Systems gemäß der Fig. 1) bzw. durch den Meß-
10 laser 1 oder den Operationslaser 101 (im Falle eines zweiteiligen Systems gemäß der Fig. 2).

15 Während die oben aufgeführten Ausführungsbeispiele jeweils hinsichtlich der Vermessung der Oberflächenform einer Augenhornhaut erläutert wurden, sind die erfindungsgemäßen Verfahren bzw. die erfindungsgemäßen Vorrichtungen ohne Einschränkung ebenfalls geeignet, in entsprechender Weise an anderen biologischen Geweben eingesetzt zu werden. Hierbei spielt es keine Rolle, ob diese Gewebe an der Körperoberfläche oder im Körperinneren lokalisiert sind.

5

Patentansprüche

- 10 1. Verfahren zur Ermittlung der Oberflächenform von biologischem Gewebe, bei dem das Gewebe (8a) mit einem mit Hilfe einer Anregungsstrahlung (2) erzeugten Bestrahlungsmuster (26) bestrahlt wird, wobei die Anregungsstrahlung (2) Licht der Wellenlängenbereiche des ultravioletten und/oder infraroten Teils des Spektrums enthält, und bei dem das von den bestrahlten Gewebebereichen emittierte Streustrahlungsmuster (27a) zumindest in Wellenlängenbereichen des ultravioletten und/oder infraroten Teils des Spektrums detektiert und zur Berechnung der Oberflächenform des biologischen Gewebes (8a) ausgewertet wird.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zu dem Streustrahlungsmuster (27a) ein Fluoreszenzmuster (27b) detektiert wird, welches von den bestrahlten Gewebebereiche (8a) nach Anregung mit dem Bestrahlungsmuster (26) emittiert wird.
- 25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Wellenlänge der Anregungsstrahlung (2) unterhalb 400 nm und/oder oberhalb 1.5 µm gewählt wird.
- 30 4. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polarisator in den Strahlengang der Anregungsstrahlung (2) und ein senkrecht zum Polarisator orientierter Analysator in den Strahlengang der zu detektierenden Strahlung (14a) positioniert wird, so daß die gestreute Strahlung (14a), nicht aber die reflektierte Strahlung den Analysator passieren kann.

5. Verfahren zur Ermittlung der Oberflächenform von biologischem Gewebe, bei dem eine sich der Oberfläche des Gewebes anpassende Schicht auf das Gewebe (8a) aufgebracht wird, die Schicht (40) mit einem mit Hilfe einer Anregungsstrahlung (2) erzeugten Bestrahlungsmuster (26) bestrahlt und das von den bestrahlten Schichtbereichen (8a) emittierte Strahlungsmuster detektiert und zur Berechnung der Oberflächenform des Gewebes (8a) ausgewertet wird, wobei die Schicht (40) Moleküle enthält, die durch die Bestrahlung mit dem Bestrahlungsmuster (26) zur Emission einer Fluoreszenzstrahlung (14b) bestehenden Fluoreszenzmusters (27b) angeregt werden, welches detektiert und zur Berechnung der Oberflächenform der Schicht (40) und somit derjenigen des Gewebes (8a) ausgewertet wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (40) auf die Gewebeoberfläche aufgetropft wird und sich weitgehend gleichmäßig an die Gewebeoberfläche anlegt.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke nicht größer als 10 µm ist.
8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht aus ein- oder weniglagigen Molekülschichten besteht.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (40) einander elektrostatisch abstoßende Moleküle aufweist, die aufgrund ihrer Ladung an der Gewebeoberfläche haften.
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die die Fluoreszenzstrahlung (14b) emittierenden

Schichtbereiche im wesentlichen mit einer im ultravioletten (UV) Wellenlängenbereich liegenden Anregungsstrahlung (2) angeregt werden.

- 5 11. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Anregungsstrahlung (2) im Wellenlängenbereich von 150 nm bis 400 nm gewählt wird.
- 10 12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den bestrahlten Schichtbereichen und einer Detektionsvorrichtung (12) zur Detektion des emittierten Strahlungsmusters ein Filter positioniert wird, der zumindest teilweise für die Anregungsstrahlung undurchlässig ist.
- 15 13. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zu der emittierten Fluoreszenzstrahlung (14b) emittierte Streustrahlung (14a) von bestrahlten Schichtbereichen detektiert und ausgewertet wird.
- 20 14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß während einer Operation des biologischen Gewebes (8a) eine zur Fluoreszenz anregbare Schicht (40) wiederholt auf das biologische Gewebe (8a) aufgetragen und mittels eines Lasers vor dem nächsten Operationsschritt wieder verdampft wird.
- 25 15. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das zu vermessende Gewebe (8a) die Hornhaut (8a) eines Auges (8b) ist oder andere Gewebebereiche eines menschlichen oder tierischen Körpers umfaßt.
- 30 16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Bestimmung der Oberflächenform der Hornhaut (8a) der Tränenfilm auf der Hornhaut (8a) entfernt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß
vor der Bestimmung der Oberflächenform der Hornhaut (8a) die Epit-
helschicht der Hornhaut (8a) zumindest vorübergehend aus dem
5 Strahlengang der Anregungsstrahlung (2) entfernt wird.
18. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die Streu- und/oder Fluoreszenzstrah-
lung (14a, 14b) mit mindestens einer Detektionsvorrichtung (12), vor-
zugsweise einer CCD-Kamera (12) oder einer CMOS-Kamera, detek-
10 tiert
19. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die Streu- und/oder Fluoreszenzstrah-
15 lung (14a, 14b) unter einem von der Bestrahlungsrichtung verschiede-
nen Winkel (α) detektiert wird.
20. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß das biologische Gewebe (8a) oder die
20 Schicht (40) aus mindestens zwei Richtungen mit der Anregungsstrah-
lung (2) bestrahlt wird.
21. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die Streu- und/oder Fluoreszenzstrah-
25 lung (14a, 14b) zumindest teilweise von einer Lichtumlenkvorrichtung
zu einer Detektionsvorrichtung (12) umgeleitet und dort detektiert wird.
22. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 und 15 bis
30 21, dadurch gekennzeichnet, daß ein Eye-Tracker Informationen über
typische Bewegungsabläufe des Auges (8b) aufzeichnet, um anhand
dieser Informationen die Anregungsstrahlung (2) dem Auge (8b) zur
Realisierung langer Bestrahlungszeiten nachzuführen oder bei Ände-

rung der Lage des Auges (8b) die Bestrahlung oder die Detektion zu stoppen.

- 5 23. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Anregungsstrahlung (2) mit einer als Laser (1) oder Blitzlampe ausgebildeten Strahlungsquelle (1) erzeugt wird.
- 10 24. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Bestrahlungsmuster (26) ein Muster aus parallelen Streifen, ein rechtwinkliges Gitter, ein Lochmuster, ein Muster aus mehreren konzentrischen Kreislinien mit radial vom Zentrum ausgehenden und mit gleichem Winkelabstand angeordneten Linien oder ein aus zwei Linienmustern bestehendes Moiré-Muster gewählt wird.
- 15 25. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächenform des Gewebes (8a) von einer Auswerteeinheit (30) berechnet wird, die mittels der berechneten Oberflächenform einen Laser (1) steuert.
- 20 26. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestimmung der Oberflächenform vor, während und/oder nach einer Operation an dem zu vermessenden Gewebebereich (8a) vorgenommen wird.
- 25 27. Verfahren zur Unterstützung eines operativen Eingriffs an einem biologischen Gewebe, dadurch gekennzeichnet, daß das Ergebnis der Auswertung des nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche durchgeführten Verfahrens in die aktuelle operative Behandlung des biologischen Gewebes (8a), insbesondere in die aktuelle refrakti-
- 30

ve Operation einer Hornhaut (8a) eines Auges (8b), regelnd und/steuernd einbezogen wird.

- 5 28. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Anregung der Emission von Streustrahlung (14a) und/oder Fluoreszenzstrahlung (14b) verwendete Strahlungsquelle (1) auch zur operativen Behandlung des Gewebes (8a) eingesetzt wird.
- 10 29. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß verschiedene Strahlungsquellen (1) zur Anregung der Emission von Streustrahlung (14a) und/oder Fluoreszenzstrahlung (14b) einerseits und zur operativen Behandlung des Gewebes (8a) andererseits eingesetzt werden.
- 15 30. Vorrichtung zur Ermittlung der Oberflächenform von biologischem Gewebe, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 und 15 bis 29, mit mindestens einer Strahlungsquelle (1) zum Erzeugen einer Anregungsstrahlung (2), deren Wellenlängen im wesentlichen im ultravioletten und/oder infraroten Teil des Spektrums liegen, Mitteln (4) zum Erzeugen eines Bestrahlungsmusters aus der Anregungsstrahlung (2) auf dem Gewebe (8a), mindestens einer Detektionsvorrichtung (12) zum Detektieren des von dem Gewebe (8a) emittierten Streustrahlungsmusters (27a),
- 20 25 und einer Auswerteeinheit (30) zur Berechnung der Oberflächenform des Gewebes (8a) aus diesem Streustrahlungsmuster (27a).
- 30 31. Vorrichtung zur Ermittlung der Oberflächenform von biologischem Gewebe, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 29, mit mindestens einer Strahlungsquelle (1) zum Erzeugen einer Anregungsstrahlung (2), Mitteln (4) zum Erzeugen eines Bestrahlungsmusters (26) aus der Anre-

- 5 gungsstrahlung (2) auf einer auf dem Gewebe (8a) aufgebracht und sich dem Gewebe (8a) anpassenden Schicht (40), so daß die bestrahlten Schichtbereiche zur Emission eines aus Fluoreszenzstrahlung (14b) bestehenden Fluoreszenzmusters (27b) angeregt werden, mindestens einer Detektionsvorrichtung (12) zum Detektieren des Fluoreszenzmusters (27b), und einer Auswerteeinheit (30) zur Berechnung der Oberflächenform des Gewebes (8a) aus dem detektierten Fluoreszenzmuster (27b).
- 10 32. Vorrichtung nach Anspruch 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Detektionsvorrichtungen (12) vorgesehen sind, so daß sowohl Streustrahlung (14a) als auch Fluoreszenzstrahlung (14b) von den bestrahlten Gewebe- (8a) und/oder Schichtbereichen (40) detektierbar sind.
- 15 33. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine Detektionsvorrichtung (12) eine CCD-Kamera (12) und/oder eine CMOS-Kamera umfaßt.
- 20 34. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Strahlungsquelle (1) als Laser (1), vorzugsweise als frequenzvervielfachter Festkörperlaser, Excimerlaser, Gaslaser oder frequenzvervielfachter Farbstofflaser, oder als Blitzlampe, vorzugsweise mit einem Xenon- oder einem Deuterium-Gasgemisch
- 25 gefüllt, ausgebildet ist.
- 30 35. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 34, gekennzeichnet durch mindestens eine weitere Strahlungsquelle (1) und/oder mindestens eine Einrichtung zur Aufteilung der Anregungsstrahlung (2), um das biologische Gewebe (8a) aus mindestens zwei Richtungen mit der Anregungsstrahlung (2) zu bestrahlen.

36. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 35, gekennzeichnet durch mindestens eine Lichtumlenkeinrichtung zur Umlenkung von Fluoreszenzstrahlung (14b) zu einer Detektionsvorrichtung (12).

5

37. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (4) zum Erzeugen des Bestrahlungsmusters (26) eine Maske (4) mit Öffnungen in Form von parallelen Schlitzten oder regelmäßig angeordneten Löchern und/oder ein strukturiertes Glas mit die Anregungsstrahlung (2) absorbierenden und/oder streuenden sowie für die Anregungsstrahlung (2) transparenten Bereichen und/oder eine vorzugsweise regelmäßige Anordnung von quer zum Strahlengang der Anregungsstrahlung (2) angeordneten diffraktiven optischen Elementen, vorzugsweise Mikrolinsen, und/oder Mittel zum Erzeugen eines Interferenzmusters auf dem biologischen Gewebe (8a) und/oder mindestens ein Feld aus Mikrospiegeln umfassen.

10

15

38. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 37, gekennzeichnet durch einen Eye-Tracker zum Ermitteln von Informationen über typische Augenbewegungen, um anhand dieser Informationen die Anregungsstrahlung (2) dem Auge (8b) zur Realisierung langer Bestrahlungszeiten nachzuführen oder bei Änderung der Lage des Auges die Bestrahlung oder die Detektion zu stoppen.

20

25

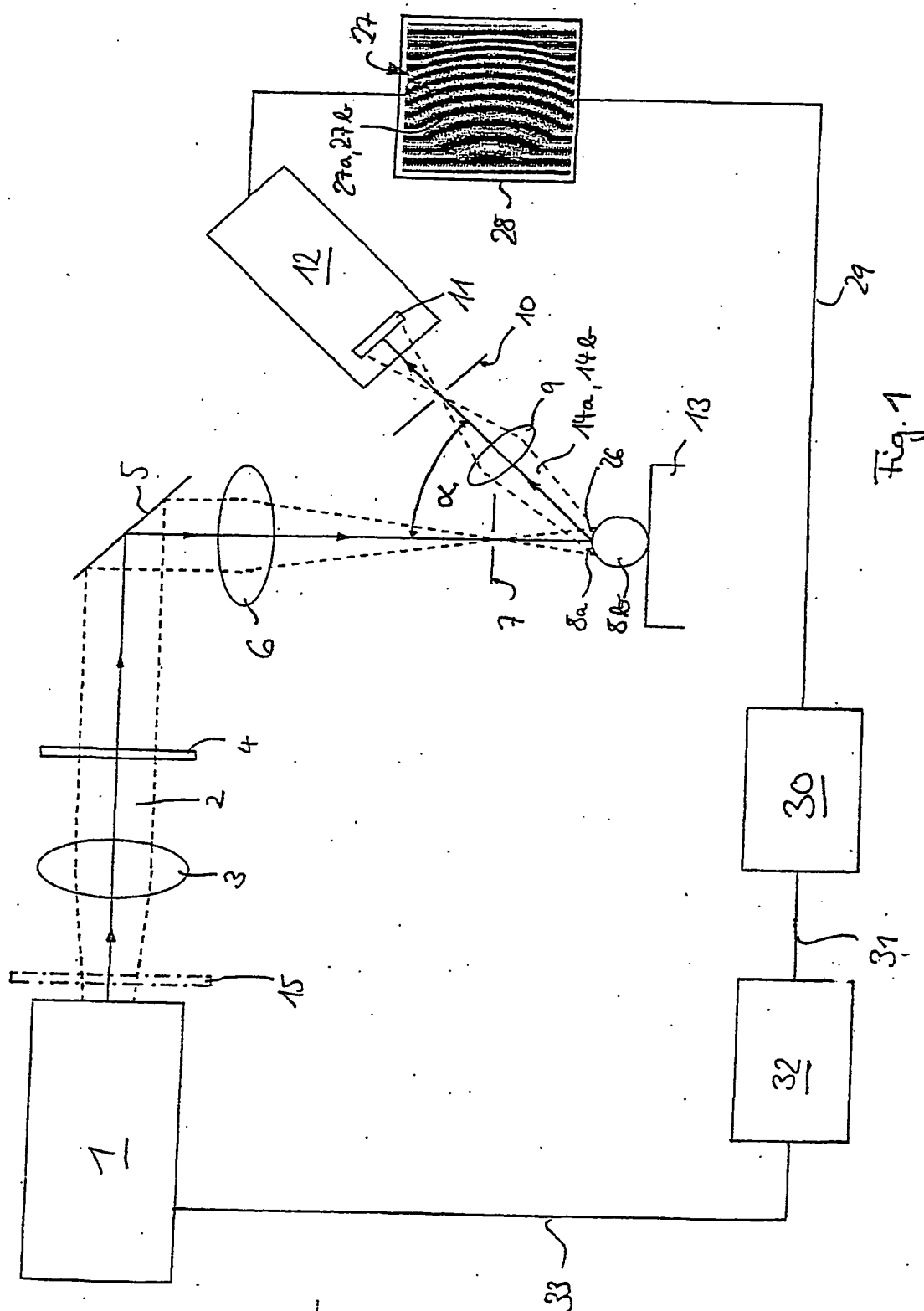
39. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß ein Computer (30) vorgesehen ist, der die Oberflächenform des Gewebes (8a) ermittelt, die zur Steuerung eines Lasers (1; 101) herangezogen wird.

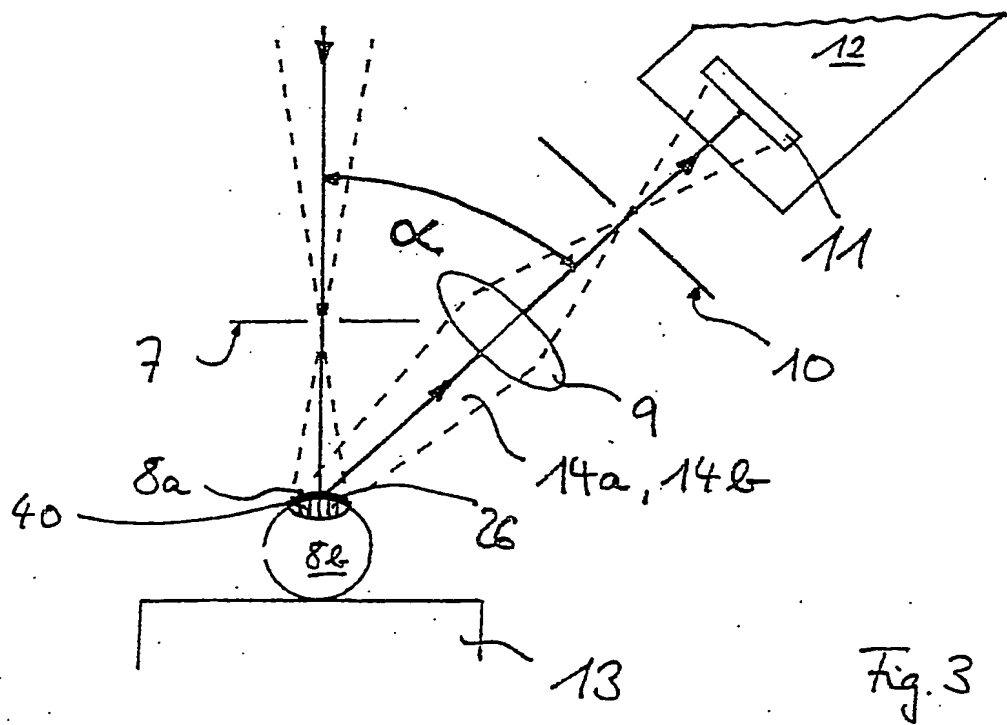
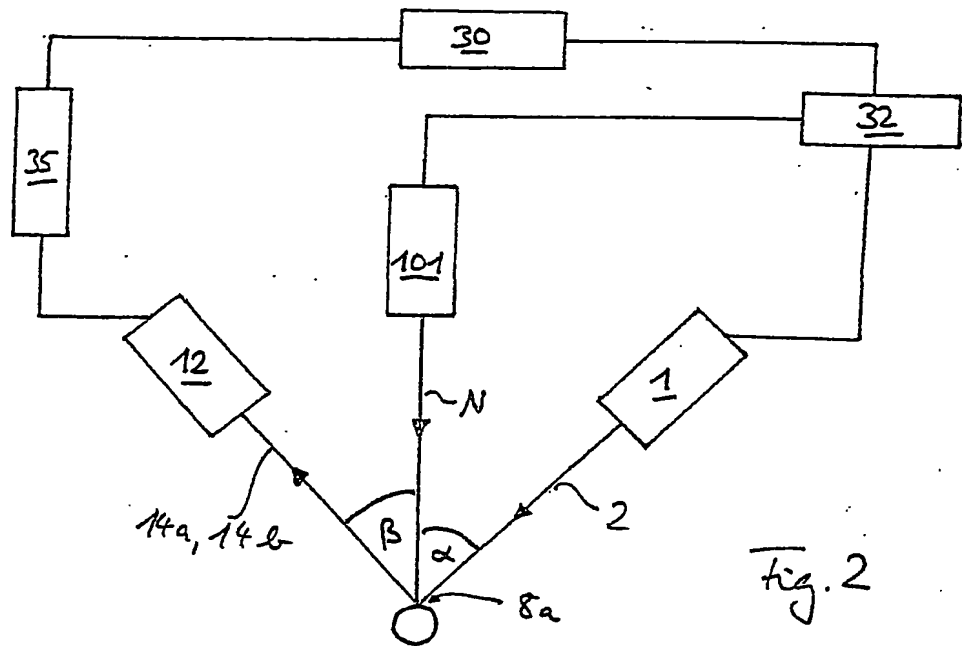
30

40. Vorrichtung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß der von dem Computer (30) gesteuerte Laser (1) und die zur Anregung des

Streustrahlung- und/oder Fluoreszenzmusters (27a, 27b) des biologischen Gewebes (8a) oder der auf dem Gewebe (8a) liegenden Schicht (30) verwendete Strahlungsquelle (1) übereinstimmen.

- 5 41. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Strahlungsquelle (1) hinsichtlich Intensität, Pulsdauer, Wiederholrate und Wellenlänge der Anregungsstrahlung (2) zur operativen Behandlung des biologischen Gewebes (8a), wie beispielsweise der bereichsweisen Abtragung einer Hornhaut (8a),
10 ausgebildet ist.
- 15 42. Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 30 bis 41, gekennzeichnet durch einen Intensitätsabschwächer (15) oder einen Strahlaufweiter zwischen der mindestens einen Strahlungsquelle (1) und dem biologischen Gewebe (8a) zum Einführen und Herausnehmen aus dem Strahlengang der Anregungsstrahlung (2).





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

EP 01/14501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61B3/107

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B G01B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 37 932 A (BIOSHAPE AG) 23 March 2000 (2000-03-23) cited in the application column 2, line 38 - line 40 column 5, line 8 - line 10 column 6, line 30 - line 34 column 8, line 54 -column 11, line 5 ----- -/--	31,33-42
A		30,32

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 March 2002

Date of mailing of the international search report

12/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knüpling, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/14501

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOSER CHRISTOPHE ET AL.: "Feasibility of Intraoperative Corneal Topography Monitoring During Photorefractive Keratectomy" JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY MARCH/APRIL 2000, 'Online! vol. 16, no. 2 Suppl., pages 148-154, XP002194397 Retrieved from the Internet: <URL:jrs.slackinc.com/vol162/mos.pdf> 'retrieved on 2002-03-26!	30
A	page 149 -150, section "Materials and methods" page 153, line 2 - 17	31-34, 37,39, 41,42
X	US 5 592 246 A (BAKER PHILLIP C ET AL) 7 January 1997 (1997-01-07) column 2, line 55 -column 3, line 20	30
A	column 3, line 37 - line 39	31,33, 34,36, 37,39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 01/14501

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19837932	A	23-03-2000	DE 19837932 A1	23-03-2000
			AU 1028400 A	14-03-2000
			BR 9913120 A	25-09-2001
			CN 1313735 T	19-09-2001
			WO 0010449 A1	02-03-2000
			DE 19981576 D2	26-07-2001
			EP 1105038 A1	13-06-2001
US 5592246	A	07-01-1997	US 5475452 A	12-12-1995
			AU 691887 B2	28-05-1998
			AU 1883395 A	11-09-1995
			CA 2184108 A1	31-08-1995
			EP 0748182 A1	18-12-1996
			JP 10500033 T	06-01-1998
			WO 9522925 A1	31-08-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14501

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61B3/107

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61B G01B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 37 932 A (BIOSHAPE AG) 23. März 2000 (2000-03-23) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 38 - Zeile 40 Spalte 5, Zeile 8 - Zeile 10	31, 33-42
A	Spalte 6, Zeile 30 - Zeile 34 Spalte 8, Zeile 54 - Spalte 11, Zeile 5 --- -/--	30, 32

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. März 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Knüpling, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MOSER CHRISTOPHE ET AL.: "Feasibility of Intraoperative Corneal Topography Monitoring During Photorefractive Keratectomy" JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY MARCH/APRIL 2000, 'Online! Bd. 16, Nr. 2 Suppl., Seiten 148-154, XP002194397 Gefunden im Internet: <URL:jrs.slackinc.com/vol162/mos.pdf> 'gefunden am 2002-03-26!	30
A	page 149 -150, section "Materials and methods" page 153, line 2 - 17	31-34, 37,39, 41,42
X	US 5 592 246 A (BAKER PHILLIP C ET AL) 7. Januar 1997 (1997-01-07)	30
A	Spalte 2, Zeile 55 -Spalte 3, Zeile 20 Spalte 3, Zeile 37 - Zeile 39	31,33, 34,36, 37,39

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14501

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19837932	A	23-03-2000	DE	19837932 A1	23-03-2000
			AU	1028400 A	14-03-2000
			BR	9913120 A	25-09-2001
			CN	1313735 T	19-09-2001
			WO	0010449 A1	02-03-2000
			DE	19981576 D2	26-07-2001
			EP	1105038 A1	13-06-2001
US 5592246	A	07-01-1997	US	5475452 A	12-12-1995
			AU	691887 B2	28-05-1998
			AU	1883395 A	11-09-1995
			CA	2184108 A1	31-08-1995
			EP	0748182 A1	18-12-1996
			JP	10500033 T	06-01-1998
			WO	9522925 A1	31-08-1995

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.